Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

# Schwangerschafts- und Geburtsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

GANGOLF SEITZ

aus Osnabrück

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0077

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

# Schwangerschafts- und Geburtsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

GANGOLF SEITZ

aus Osnabrück

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 31. 3. 1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. E.Daume
Correferent: Prof. Dr. A. Lütcke

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 1.1. | Funktion der Hypophyse | 1 |
| 1.2. | Tumoren der Hypophyse | 1 |
| 1.2.1. | Diagnose von Hypophysentumoren | 2 |
| 1.2.2. | Therapie von Hypophysentumoren | 3 |
| 1.3. | Oxytozin und Geburt | 5 |
| 2. | Problemstellung | 7 |
| 3. | Material | 8 |
| 3.1. | Fälle der Universitäts-Frauenklinik Marburg (eigene Beobachtungen) | 8 |
| 3.1.1. | Fall I (E.B.) | 8 |
| 3.1.2. | Fall II (F.A.) | 12 |
| 3.2. | Fälle aus der Literatur | 15 |
| 3.2.1. | Schwangere Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen | 15 |
| 3.2.2. | Vor Eintritt der Schwangerschaft hypophysektomierte Patientinnen | 17 |
| 3.2.3. | Während der Schwangerschaft hypophysektomierte Patientinnen | 18 |
| 4. | Tierexperimentelle Untersuchungen | 29 |
| 5. | Ergebnisse | 32 |
| 5.1. | Schwangerschaftsverläufe ... | 32 |
| 5.1.1. | ... bei ante graviditatem Hypophysektomierten | 32 |
| 5.1.2. | ... bei Schwangeren mit Hypophysentumoren | 33 |
| 5.2. | Geburtsverläufe ... | 33 |
| 5.2.1. | ... bei Patientinnen mit Hypophysentumoren ohne operative Therapie | 33 |
| 5.2.2. | ... bei Patientinnen mit Hypophysektomie vor der Schwangerschaft | 34 |

5.2.3. ... bei intra graviditatem hypophysektomierten Patientinnen 35
6. Diskussion der Ergebnisse 36
6.1. Hypophysentumoren und Schwangerschaft 36
6.2. Die Rolle des Oxytozins bei Spontangeburten hypophysektomierter Patientinnen 40
7. Zusammenfassung 44
8. Literaturverzeichnis 45

# 1. Einleitung

## 1.1. Funktion der Hypophyse

Im Rahmen endokriner Funktionsabläufe im menschlichen Körper stellt die Hypophyse ein wichtiges Bindeglied zwischen der Zwischenhirnregion und den peripheren Erfolgsorganen dar. Gesteuert von den Releasing- bzw. Inhibiting-Factors des Hypothalamus produziert der Hypophysenvorderlappen die Hormone STH, ACTH, TSH, FSH und LH [x]) sowie das Prolaktin, der Hypophysenmittellappen bildet das MSH [x]), und aus dem Hypophysenhinterlappen werden die Hormone Vasopressin[x]) und Oxytozin in den Blutkreislauf abgegeben. Letztere werden im Hypothalamus gebildet und gelangen von dort auf dem Wege der Neurosekretion in den Hypophysenhinterlappen (BARGMANN 1949 und 1958, HALASZ 1972, HARRIS 1955, HAYWARD 1975, HELLER 1961, LABHART 1971, STUTINSKY 1967).

## 1.2. Tumoren der Hypophyse

Tumoren der Hypophysenregion sind neben dem seltenen Kraniopharyngeom vor allem die Adenome des Hypophysengewebes. In zwei Dritteln der Fälle handelt es sich um chromophobe Adenome (SCHEID 1967), den Rest bilden eosinophile und basophile Adenome. Die Symptomatik dieser Tumoren ist zum einen gekennzeichnet durch ihre endokrine Aktivität: beim eosinophilen Adenom tritt eine Akromegalie, beim basophilen das Cushing-Syndrom

---

[x]) STH= Somatotropes Hormon. ACTH: Adrenocorticotropes Hormon. TSH= Thyreoidea-stimulierendes Hormon. FSH=Follikelstimulierendes Hormon. LH= Luteinisierendes Hormon. MSH= Melanozytenstimulierendes Hormon. Vasopressin= ADH = Antidiuretisches Hormon.

auf. Ferner kann es zu Störungen des weiblichen Zyklus bis hin zur Amenorrhoe kommen. Weitere endokrine Symptome können hervorgerufen werden durch Atrophie des Hypophysengewebes unter dem Druck des wachsenden Tumors. Bei großen Tumoren treten außerdem ophthalmologische Störungen auf in Form einer temporalen Hemianopsie, die auf eine Druckatrophie des nervus opticus am chiasma opticum zurückzuführen sind und bis zur irreversiblen Erblindung führen können, wenn der Tumor nicht rechtzeitig entfernt wird (BESSER 1977, LUFT 1968, SCHEID 1968).

### 1.2.1. Diagnose von Hypophysentumoren

Die Diagnose von Hypophysentumoren wird erleichtert durch die Tatsache, daß sie in vielen Fällen eine Hyperprolaktinämie hervorrufen. Bei hyperprolaktinämischen Patientinnen liegt nach den von Leyendecker (1977) zusammengestellten Ergebnissen in 23-58 % der Fälle ein Hypophysentumor vor, sodaß die Bestimmung des Serum-Prolaktins als screening-Untersuchung beim Verdacht auf einen Hypophysentumor sehr wertvoll ist (BESSER 1977, LEYENDECKER et al. 1977, RJOSK et al. 1976). Das Vorliegen einer Hyperprolaktinämie indiziert in jedem Fall die Durchführung subtiler tomografischer Röntgenuntersuchungen der sella turcica, wobei auch sogenannte Mikroadenome von maximal 10 mm Durchmesser erfaßt werden (LEYENDECKER et al. 1977), deren Nachweis mit herkömmlicher Röntgentechnik nicht gelingt (BESSER 1977).

1.2.2. Therapie von Hypophysentumoren

Die Therapie großer Tumoren besteht in ihrer chirurgischen Entfernung. Hypophysektomien werden meist auf transfrontalem, transsphenoidalem oder transethmoidosphenoidalem Weg durchgeführt; die Operationsletalität liegt bei unter 3 % (BØHMER et al. 1974, PECKER et al. 1973, SCHATTENFROH 1970). Kleinere Tumoren können durch radiologische Methoden (Röntgenbestrahlung, Verpflanzung radioaktiver Isotope in die sella turcica) wirksam in ihrer Aktivität gebremst werden.

Hypophysentumoren stellen die Hauptindikation zur Hypophysektomie dar. Weitere Indikationen sind auf anderem Weg schwer zu beeinflussenden maligne Tumoren anderer Organe (z.B. Mamma-Karzinom) (LITTLE et al. 1958, PECKER et al. 1973, UFER 1972) und die diabetische Retinopathie (MARTIN und TAFT 1972, PECKER et al. 1973, SPALTER 1970, STONE 1973). Die Folgen der Hypophysektomie bestehen im Wesentlichen in Auswirkungen der nun fehlenden endokrinen Aktivität dieses Organs, wobei das Ausmaß der Störungen abhängt von der Radikalität der Operation. Schon 25 % postoperativ verbliebenen Hypophysengewebes können das Auftreten der Symptome eines Panhypopituitarismus verhindern (GRABENSBERGER et al. 1971, TEUSCHER et al. 1966). Die bei radikaler Ausräumung der sella turcica auftretende endokrine Symptomatik läßt sich in den meisten Fällen durch orale Substitution der nun fehlenden Hormone therapieren, sodaß die Prognose des hypophysektomierten Patienten bei entsprechender Dauerüberwachung durchaus als gut zu bezeichnen ist (ALBEAUX-FERNET 1971).

### 1.2.3. Hypophysentumoren und Schwangerschaft

Das Zusammentreffen von Hypophysentumoren und Schwangerschaft ist selten, da diese Tumoren häufig mit einer Amenorrhoe einhergehen. Infolge mangelnder Gonadotropinstimulation ruht die Keimdrüsenfunktion. Durch Substitution von FSH und LH lassen sich aber bei Patientinnen mit Kinderwunsch Ovulationen auslösen, die dann Schwangerschaften ermöglichen. Während anfänglich Überstimulierungen zu Mehrlingsgraviditäten führten (BETTENDORF et al. 1964, CORRAL et al. 1972, GEMZELL 1973 und 1975, JØRGENSEN et al. 1973, KAISER et al. 1968) und in einigen Fällen neben großen zystischen Ovarialtumoren erhebliche Transsudate im Abdomen und im Brustraum auftraten, lassen sich solche Komplikationen durch sorgfältige klinische Untersuchungen, Östrogenbestimmungen und neuerdings Ultraschalluntersuchungen heute weitgehendst vermeiden (DAUME et al. 1976). Beim Vorliegen von hyperprolaktinämischen Amenorrhoen treten nach medikamentöser Normalisierung des Prolaktinspiegels durch Bromocriptin in mehr als 95 % der Fälle Spontanovulationen auf (BESSER 1977, CHILD et al. 1975, LEYENDECKER et al. 1977, THORNER et al. 1975, VARGA et al. 1973 b), sodaß auch auf diesem Wege Schwangerschaften bei Patientinnen mit Hypophysentumoren ermöglicht werden können.

Die so induzierten Graviditäten bedürfen besonderer Überwachung, da Hypophysentumoren häufig in der Schwangerschaft zu vermehrtem Wachstum neigen (EMPERAIRE et al. 1972, KAJTAR et al. 1971, LINQUETTE et al. 1970, LUFT 1968). Auch werden bei klinisch vorher unauffälligen Patientinnen während einer Schwanger-

schaft gelegentlich Symptome seitens der Hypophyse bemerkt, die auf beschleunigtes Wachstum eines Adenoms zurückzuführen sind. In Fällen mit massivem Tumorwachstum kann sogar die Hypophysektomie während der Schwangerschaft erforderlich werden. Daraus ergibt sich die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen bei Patientinnen mit Hypophysentumor und Kinderwunsch sowie nach Diagnostizierung eines Hypophysenadenoms bei einer Graviden.

## 1.3. Oxytozin und Gerburt

Bei Patientinnen mit fehlender Hypophysenfunktion infolge eines großen Tumors oder nach einer Hypophysektomie sind wiederholt Spontangeburten beschrieben worden, was mit den bisherigen Theorien der Geburtsphysiologie nicht befriedigend erklärt werden kann, gilt doch das vom Hypophysenhinterlappen ausgeschüttete Oxytozin als die wichtigste wehenauslösende Substanz (CALDEYRO-BARCIA und POSEIRO 1958, HAYWARD 1975).

Der Serum-Oxytozin-Spiegel wird bestimmt von der Produktion und Ausschüttung durch das Hypothalamus-Hypophysensystem und dem Abbau durch Nieren, Darm und Leber (CHARD 1972, SAAMELI 1967) sowie während der Schwangerschaft durch die von der Plazenta synthetisierten Oxytozinasen (BERNHARD 1967, BRANDA und FERRIER 1971, KLIMEK 1964). Die Halbwertszeit des Oxytozins im Blut beträgt zwischen 1 und 5 Minuten (CHARD et al. 1971, GONZALEZ-PANIZZA et al. 1961, RYDEN und SJÖHOLM 1969, SMITH und GINSBURG 1961).

Zur Geburt steigt, gesteuert durch Progesteron und Östrogene (BOTELLA-LLUSIA 1973, CSAPO 1966 und 1969, HYTTEN und LEITCH 1964, MARTIUS 1974) die Wehenbereitschaft des Uterus und damit seine Ansprechbarkeit auf Oxytozin (CALDEYRO-BARCIA und POSEIRO 1958, SANDBERG 1961). Unter der Geburt führt dann der sogenannte Ferguson-Reflex (FERGUSON 1941) zur vermehrten Oxytozin-Ausschüttung und damit zu verstärkten Kontraktionen der Gebärmutter. Daß der Oxytozinspiegel im Serum Gebärender deutlich erhöht ist, wurde mehrfach nachgewiesen (BOYD 1972, CHARD et al. 1971, COCH et al. 1965, FITZPATRICK und WALMSLEY 1964), diese Tatsache unterstreicht die wichtige Rolle des Oxytozins für den Geburtsverlauf.

Neben dem Oxytozin konnte bei verschiedenen körpereigenen Substanzen uterustonisierende Wirkung nachgewiesen werden: bei Prostaglandinen (HICKL und BRUNNBERG 1974, KARIM 1972, NAKANO 1973), bei Katecholaminen (SHABANAHet al. 1968 a und b, CIBLIS et al. 1962) und bei Histaminen (BOTELLA-LLUSIA 1973, JUNG 1967). Wieweit aber diese Substanzen am physiologischen Geburtsablauf beteiligt sind, ist bisher nicht bekannt, wie denn auch eine durchgehend beweisbare Theorie des Geburtsablaufs bisher nicht existiert (MARTIUS 1974).

## 2. Problemstellung

Das Zusammentreffen von Hypophysentumor und Schwangerschaft bringt Probleme mit sich, die in dieser Arbeit diskutiert werden sollen.

Es werden als Diskussionsgrundlage zwei Fälle von Schwangeren mit Hypophysentumoren aus der Marburger Universitäts-Frauenklinik beschrieben. Dazu wird eine Übersicht über die bisher in der Literatur bekannten vergleichbaren Fälle gegeben.

Anhand dieses Materials sollen die Wechselwirkungen von Hypophysentumor und Schwangerschaft diskutiert werden mit dem Ziel, Empfehlungen für das praktisch-therapeutische Vorgehen in derartigen Fällen zu erarbeiten.

## 3. Material

### 3.1. Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Marburg (eigene Beobachtungen)

#### 3.1.1. Fall I

Patientin E.B., geb. 16.09.1930

Die Familienanamnese der Patientin weist keine Besonderheiten auf, ebenfalls waren ihre Geburt und frühkindliche Entwicklung normal. Mit 11 Jahren hatte sie Masern, sonst keine Kinderkrankheiten. Die Menarche trat mit 16 Jahren ein, die Menstruationen waren seither regelmäßig (28/4-5). Im Alter von 28 Jahren wurde die Patientin erstmals schwanger. Während der Schwangerschaft wurde eine leichte Vergrößerung der Hände und Füße bemerkt. Schwangerschaft und Geburt verliefen normal, das Kind ist gesund.

Ein Jahr später blieben die Menstruationen für 10 Jahre aus. Mehrfache Therapieversuche mit Sexualsteroiden führten lediglich zu Entzugsblutungen. Im Verlauf der Steroidtherapien verstärkte sich die Körperbehaarung, vor allem an den Beinen.

Mit 33 Jahren wurde die Patientin internistischerseits wegen eines praekoma diabeticum behandelt. Blutzuckerwerte von 500 mg/dl wurden anfangs mit Insulin, dann nur noch diätetisch behandelt. Während des Kliniksaufenthalts fielen die tatzenartig vergößerten Hände und Füße der Patientin auf, ebenso eine Makroglossie, eine etwa kirschgroße Struma und die verstärkte Körperbehaarung vom virilen Typus. Außerdem litt die Patientin an Polydipsie und Polyurie. Eine Röntgenaufnahme der sella turcica zeigte

eine auf das Doppelte der Norm vergrößerte sella. Die Diagnose eines eosinophilen Hypophysenadenoms wurde gestellt. Obwohl noch keine Gesichtsfeldeinengungen nachweisbar waren, wurde aufgrund des zunehmenden Diabetes mellitus eine radiologische Therapie vorgenommen: die Patientin erhielt eine Gammtronbestrahlung mit einer Herddosis von insgesamt 4600 gamma-r.

Die Kontrolluntersuchungen einige Monate danach zeigten normale Befunde sowohl der 17-Keto- und der 11-Oxy-Steroide als auch des Radiojodtests. Die Untersuchung im Alter von 33 Jahren anläßlich einer Pyelonephritis zeigte einen unveränderten Befund, für eine Aktivität des Tumors ergab sich kein Anhalt. Eine Substitutionstherapie war außer der oralen Behandlung des Diabetes mellitus nicht erforderlich.

Im Alter von 40 Jahren traten für die Dauer von 4 Monaten regelmäßige Menstruationen auf, die danach wieder sistierten. In den folgenden Monaten verschlimmerte sich langsam der Diabetes der Patientin, die Struma vergrößerte sich (Halsumfang 45 cm), es traten häufiger unklar-diffuse Kopfschmerzen im Frontalbereich auf. Wegen mehrfacher Schwindelanfälle mit Erbrechen und Schweißausbruch, zunehmender Wassereinlagerung bei Hypertonus und der immer schwerer beherrschbaren diabetischen Stoffwechsellage wurden in dieser Phase zwei stationäre Aufenthalte in der Medizinischen Klinik Marburg notwendig.

Augenärztlicherseits wurde dann eine bitemporale Hemianopsie festgestellt, die aber subjektiv von der Patientin nicht empfunden wurde. Eine Röntgenkontrolle der sella turcica zeigte eine gegenüber den früheren Befunden deut-

lich vergrößerte sella mit Atrophie des dorsum sellae. Aufgrund des sich stetig verschlechternden Zustands der Patientin wegen des offensichtlich wachsenden Hypophysentumors wurde am 28.2.73 in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Gießen die Hypophysektomie durchgeführt:"nach transseptaler, transsphenoidaler Trepanation wird das nach Eröffnung der Dura am Sellaboden vorquellende Tumorgewebe entfernt, die sella und sämtliche Krypten werden unter Mikroskop- und Bildwandlerkontrolle nach Tumorgewebe abgesucht und kürettiert. Hiernach besteht kein sicherer Anhalt mehr für verbliebenes Restgewebe" (Operationsbericht der neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen). Bei der histologischen Untersuchung wurde ein azidophiles Hypophysenvorderlappenadenom diagnostoziert. Die Beurteilung der Absetzungslinie war infolge starker operationsbedingter Traumatisierung des Gewebes nicht möglich (Pathologisches Institut der Universität Gießen).

Im Rahmen der postoperativen Einstellung des endokrinen Stoffwechsels durch die Medizinische Universitätsklinik Marburg fielen besonders eine stetige Zunahme des Bauchumfangs, morgendliches Erbrechen und Unterschenkelödeme auf. Am 12.6.73 wurde in der Marburger Universitäts-Frauenklinik eine Schwangerschaft mens VIII diagnostiziert. Retrospektiv fand damit die Hypophysektomie in der 19. Schwangerschaftswoche (SSW) statt.

Der Schwangerschaftsverlauf war komplikationslos, als Substitutionstherapie erhielt die Patientin nach der Hypophysektomie 30 mg Hydrocortison/die, 50 mg Thyreoid dispert/die und 16 E Depot-Insulin/die. Zur Therapie der EPH-Gestose wurde außerdem Adelphan-Esidrix gegeben.

Die Östrogenausscheidung im Urin betrug in der 36. SSW 10,5 mg/24 h. Belastungsversuche zur Feststellung der Operationsradikalität wurden nicht durchgeführt, jedoch kann aufgrund des Operationsbefundes und der postoperativ erforderlichen Substitutionstherapie eine totale Hypophysektomie angenommen werden.

Die Patientin wurde dann zur Geburt am 22.6.73 in die Marburger Universitäts-Frauenklinik aufgenommen. 14 Stunden vor der Geburt wurde mit 0,05 IE Oxytozin einmalig ein Oxytozin-Sensibilitätstest durchgeführt, der noch negativ ausfiel. Am 28.6.73 (Errechneter Termin 10.7.73) gebar die Patientin nach vaginaler Blasensprengung ohne jegliche Oxytozingabe mit spontanen Wehen aus II. Hinterhauptslage ein gesundes, lebensfrisches Mädchen (56 cm, 3980 g). Nach Geburt des Kindes wurden routinemäßig 3 IE Oxytozin i.v. gegeben, die Plazenta löste sich gut und wurde mit Eihäuten vollständig ausgestoßen. Der Wochenbettverlauf war komplikationslos. Die pädiatrische Untersuchung des Kindes erbrachte keine pathologischen Befunde.

Eine Nachuntersuchung der Patientin ein halbes Jahr post partum zeigte außer einer Insulinallergie keine Befundänderung. Die Substitutionstherapie mit Hydrocortison und Schilddrüsenhormon wurde weiterhin durchgeführt. Bei einem vier Jahre nach der Hypophysektomie durchgeführten Arginintest ließ sich keine Stimulation des STH-Produktion nachweisen, was die Annahme einer radikalen Hypophysektomie bestätigt.

3.1.2. Fall II

Patientin F.A., geb. 09. 07. 1943

Die Familienanamnese der Patientin ist unauffällig, ihre Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen normal. Nach der Menarche im 14. Lebensjahr waren die Menstruationen stets unregelmäßig (3-6 Wochen /4-6 Tage). Im 25. Lebensjahr traten zunehmende Zyklusstörungen auf, es kam schließlich zur sekundären Amenorrhoe.

Im Alter von 29 Jahren traten eine Ptosis und ein Strabismus convergens links auf, die sich nach vier Wochen spontan zurückbildeten.

Da Kinderwunsch bestand, suchte die Patientin im März 1974 nach dreijähriger Ehesterilität die Marburger Universitäts-Frauenklinik auf. Eine von dort veranlaßte Röntgenuntersuchung der sella turcia zeigte eine ballonartig ausgeweitete sella (2 x 1,6 cm Röntgenmaß) mit strichförmiger Verdünnung des dorsum sellae. Unter dem Verdacht eines Hypophysentumors wurden in der Universitäts-Nervenklinik Marburg und der Universitäts-Augenklinik Marburg neurologische und ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt, bei denen auf Komplikationen im Bereich dieser Fachgebiete kein Hinweis gefunden wurde. Eine sofortige weiterführende Diagnostik wurde zu diesem Zeitpunkt nicht für erforderlich gehalten.

Die anschließend im September 1974 durchgeführte Hormonanalyse erbrachte folgende Werte: Hypophysäre Gonadotropine

im Plasma: LH mit 1,4 mIE/ml erniedrigt. FSH mit 3,3 mIE/ml erniedrigt. Im Urin waren hypophysäre Gonadotropine mit 0,5 E/24 h gerade noch nachweisbar. Die Östrogene im Urin waren mit 14-19 y/24 h erniedrigt. Die C-17-Ketosteroide und 17-Hydroxysteroide im 24-Stunden-Urin lagen im Normbereich.

Ein Progesterontest verlief negativ (keine Entzugsblutung), ebenso der Versuch der Ovulationsauslösung mit Clomiphen, was angesichts der hypogonadotropen Amenorrhoe zu erwarten gewesen war.

Im Dezember 1974 wurde in der Marburger Universitäts-Frauenklinik mit HMG/HCG eine Ovulation ausgelöst, die am 14.12.74 zur Konzeption führte. Bei positivem Pregnosticontest und negativem Plano-Test wurde am 17.1.75 eine Gravidität am Ende der 4. SSW diagnostiziert.

Anfang Januar 1975 traten Schmerzen hinter dem rechten Auge, Doppelsehen, Übelkeit und Brechreiz auf, weswegen die Patientin in der Universitäts-Augenklinik Marburg vorgestellt wurde, wo eine linksseitige Abduzensparese diagnostiziert wurde.

Zur Abklärung dieses Befundes wurde die Patientin stationär in die Universitäts-Nervenklinik Marburg aufgenommen. In konsiliarischer Beratung mit Neurochirurgen und Gynäkologen wurde nach Abwägung des Risikos einer Strahlenschädigung des Embryo bei intensiver Röntgendiagnostik gegen das Risiko eines unkontrollierten Tumorwachstums bei weiterem Zuwarten beschlossen, die Hypophysenregion röntgenologisch weiter abzuklären. Unter peinlicher Beachtung aller Strahlenschutzmaßnahmen wurden Röntgen-Spezialaufnahmen der sella, ein beidseitiges Karotis-Angiogramm (18.1.75) und ein Zisternogramm (3.2.75) durchgeführt,

wobei ein kleiner intrasellärer, etwas nach supra- und links parasellär entwickelter raumbeschränkender Prozeß festgestellt wurde, der mit einem Hypophysenadenom vereinbar war.

Wegen der schon nach wenigen Wochen deutlich ausgeprägten Rückbildung der Abduzensparese, der fehlenden endokrinen Symptomik und der nur geringen Größe des Tumors wurde nach Rücksprache mit der Neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen beschlossen, die Hypophysektomie erst nach Beendigung der Schwangerschaft durchzuführen.

Nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf unter fortlaufenden neurologischen und ophthalmologischen Kontrollen gebar die Patientin am 6.9.1975 (errechneter Termin 26.9.) nach neunstündiger Geburtsdauer mit spontanen Wehen und unterstützender Beckenbodenforceps einen gesunden Jungen (54 cm, 3570 g). Bei der pädiatrischen und orthopädischen Untersuchung des Kindes konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden. Die Mutter machte im Wochenbett einen Harnwegsinfekt durch.

Am 11.2.1976 wurde in der neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen nach transnasaler-transsphenoidaler Trepanation ein Hypophysentumor entfernt, eine komplette Kürettierung der sella war nicht möglich. Histologisch handelte es sich um ein chromophobes Hypophysenadenom (Pathologisches Institut der Universität Gießen).

Neurologische und gynäkologische Kontrolluntersuchungen waren unauffällig. Es bestand eine vermehrte Diurese. Aus den Mamillen war Milch ausdrückbar. Zur Substitution wurden postoperativ Hydrocortison und Thyroxin gegeben.

Nachdem sich bei kontinuierlich durchgeführten neurologischen Kontrolluntersuchungen über 1 Jahr und 10 Monate kein Hinweis auf ein Tumor-Rezidiv ergeben hatte, wurde die Patientin auf ihren Wunsch hin im November 1977 erneut mit HMG/HCG behandelt und schwanger.

## 3.2. Fälle der Literatur

Die beschriebenen zwei eigenen Beobachtungen illustrieren Schwangerschaftsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysentumoren. Im Folgenden sollen ähnlich gelagerte Fälle aus der Literatur vorgestellt werden.

### 3.2.1. Schwangere Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen

Unserem Fall II vergleichbar sind Patientinnen, deren Hypophysentumor keinen operativen Eingriff erforderlich machten.

Abelove et al. (1954) berichten über eine Patientin mit Akromegalie und zwei komplikationslosen Schwangerschaften und zitieren 33 weitere Fälle aus den Jahren 1897-1954, in denen akromegale Patientinnen schwanger wurden. Cobo et al. (1972) und Hendricks (1954) berichten über Fälle von Spontangeburten bei gleichzeitig bestehendem Diabetes insipidus, Maranon (1947) über eine Patientin mit Diabetes insipidus und insgesamt vier Schwangerschaften, von nur eine durch spontane Geburt eines allerdings toten Kindes beendet wurde. McKenzie und Swain (1955) beschreiben insgesamt zwölf Fälle von Diabetes insipidus bei Schwangeren, deren einer nach anfänglichen Spontanwehen durch Beckenausgangszange beendet wurde. Swyer et al. (1971) schließlich berichtet von einer amenorrhoischen Patientin, die nach HMG/HCG-Stimulation ovulierte und konzipierte. Im Verlauf der Gravidität trat eine Sehverschlechterung auf. Die Geburt wurde nach Einleitung durch eine Oxytozin-Infusion per forcipem

beendet. Die Sehverschlechterung bildete sich post partum sehr schnell zurück, eine genaue Diagnose konnte nicht gestellt werden.

In der Arbeit von Chard et al (1975) werden neun Fälle berichtet, in denen bei Patientinnen mit sekundären Amenorrhoen und röntgenologisch nachgewiesenem Hypophysentumor nach Röntgenbestrahlung und/oder Bromocriptin- bzw. Clomiphen-Behandlung Schwangerschaften zustande kamen. Von diesen wurde eine in der 8. SSW durch Interruptio beendet. Von den verbliebenen acht Patientinnen hatten zweie Komplikationen seitens des Tumors. In einem dieser Fäl-le wurde eine Notimplantation von $^{90}$Yttrium in die sella turcica durchgeführt. Eine der acht Patientinnen gebar spontan, eine weitere mußte nach Spontanwehen wegen Drillingen durch Sektio entbunden werden. In drei weiteren Fällen wurden ebenfalls sectiones durchgeführt, die verbliebenen zwei Patientinnen entbanden vaginal nach Oxytozingabe. Thorner et al. (1975) berichten von 12 Patientinnen mit teils hyperprolaktinämischen sekundären Amenorrhoen, die nach Bromocriptin-Gabe ovulierten und schwanger wurden. Von diesen entbanden zehn spontan, in den restlichen drei Fällen (eine Patientin hatte zwei Schwangerschaften) erfolgten Aborte. Von einem ähnlichen Fall berichten Varga et al. (1973): eine Patientin mit sekundärer Amenorrhoe wurde nach Bromocriptin-Therapie schwanger und entband spontan nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf. Genauso verliefen elf von Rjosk (1976) mitgeteilte Fälle. Bis auf den einen von Child et al. (1975) geschilderten Fall war bei keiner dieser 88 Patientinnen eine operative Therapie der Hypophysenerkrankung während der Schwangerschaft erforderlich.

Diese Fallbeschreibungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

### 3.2.2. Vor Eintritt der Schwangerschaft hypophysektomierte Patientinnen

Bei Patientinnen, die vor Eintritt einer Schwangerschaft hypophysektomiert wurden, ist zur Beurteilung des weiteren Verlaufs die Frage nach der Radikalität der Operation zu stellen. Maßstab dafür waren bei der hier vorgenommenen Einteilung die post operationem auftretenden oder ausbleibenden Ovulationen. Bei Patientinnen mit Spontanovulationen nach einer Hypophysektomie muß angenommen werden, daß funktionstüchtiges Hypophysengewebe in der sella turcica zurückblieb. Die Schwangerschaften verliefen bei diesen, in Tab. 2 zusammengefaßten Fällen, sämtlich normal. Lediglich die Patientin von Dandy (1940) hatte postoperativ einen deutlichen Diabetes insipidus, trug jedoch ungestört zwei Schwangerschaften aus. Die Geburten dieser Patientinnengruppe (n=7) erfolgten spontan bis auf die Patientin von Grabensberger und Fladerer (1971), die eine Sektio durchführten, um die Patientin nicht durch die Spontangeburt zu gefährden. Tumorwachstum während der Schwangerschaft wird von keinem der Autoren beschrieben.

Eine radikale Hypophysektomie ist anzunehmen bei Patientinnen, deren Ovulationen nach dem Eingriff ausblieben und deren Schwangerschaften durch Ovulationsauslösung ermöglicht wurden. In dieser Gruppe mit 9 Fällen (siehe Tab. 3) finden sich trotz des Radikaleingriffs ungestörte Schwangerschaftsverläufe mit Ausnahme des von Bettendorf et al. (1964) beschriebenen Falls. Hier starben bei einer Zwillingsschwangerschaft die Foeten intrauterin in der 27. SSW ab und wurden dann nach Gabe von Oxytozin ausgestoßen. Die Geburtsverläufe der übrigen acht Patientinnen weisen fünf sectiones auf: Gemzell führte in seinem 1964 und in einem seiner 1973 berichteten

Fälle die Sektio wegen einer Querlage durch, in drei weiteren seiner 1973 beschriebenen Fälle, weil Zwillinge vorlagen. Während eine dieser Patientinnen keinerlei Wehentätigkeit aufwies, waren bei den anderen Patientinnen zunächst Spontanwehen eingetreten. Knörr (1967) entband seine Patientin durch Sektio wegen einer Präeklampsie. Die von Corral et al. (1972) und Jørgensen et al. (1973) beschriebenen Patientinnen hatten zunächst Spontanwehen, die Geburten wurden dann durch Zange bzw. Oxytozininfusion beendet.

### 3.2.3. Während der Schwangerschaft hypophysektomierte Patientinnen

Bei vielen Patientinnen wurde jedoch die Indikation zur Hypophysektomie erst während der Schwangerschaft gestellt, da es erst hier zu vermehrtem Tumorwachstum gekommen war. Hierzu zählt auch der Fall I dieser Arbeit. Die Radikalität der intra graviditatem durchgeführten Hypophysektomien ist schwer überprüfbar. Bis auf einen Fall verliefen jedoch die Schwangerschaften ungestört bis zum Geburtstermin. Lediglich die von Varga und Wenner (1973 a) bei einer schon vorher amenorrhoischen Patientin durch stimulierte Ovulation herbeigeführte Vierlingsschwangerschaft endete zehn Tage nach der Hypophysektomie (12. SSW) mit dem Spontanausstoß der Feten, die bald darauf verstarben. Bei den übrigen Patientinnen war lediglich das während der Schwangerschaft verstärkte Tumorwachstum auffällig, das dann die Hypophysektomie indizierte. Die Geburten dieser Patientinnen (n=11) erfolgten sämtlich, nachdem spontane Wehen aufgetreten

waren, wenngleich diese auch nur in vier Fällen (GEMZELL 1975, LITTLE et al. 1958, MARTIN und TAFT 1971, $SEITZ_I$) zum vollständigen Ausstoßen des Kindes hinreichten. In den anderen Fällen wurden die Geburten entweder durch Oxytocingabe (LINQUETTE et al. 1970), durch Zange (EMPERAIRE et al. 1972., KAJTAR und TOMKIN 1971), Vakuumextraktor (LUFT 1968) oder Sektio (MARTIN und TAFT 1971, CHILD et al. 1975, KAPLAN 1961) beendet. Child führte die Sektio wegen einer Präeklampsie, Martin wegen einer Wehenschwäche aus. Die Indikation Kaplans zur Sektio ist nicht bekannt.

Die Patientinnen dieser Gruppe sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tab. 1: Geburten bei Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-erkrankung | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | nach Clomiphen | normal, Drillinge | Sektio nach Spontanwehen |
| 2 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | nach Bromocriptin | vermehrter Diabetes insipidus | Spontan nach Einleitung |
| 3 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | Spontan | vermehrter Diabetes insipidus | Spontan nach Einleitung |
| 4 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | Spontan (nach sella-Bestrah-lung) | normal | Spontan nach Einleitung |
| 5 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | Spontan (nach sella-Bestrahlung) | normal | Spontan |
| 6 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | Nach Bromocrip-tin und sella-Bestrahlung | normal | Sektio wegen Wehenschwäche |

Fortsetzung Tab. 1

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-erkrankung | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | Child | Tumor (Diagnose durch Röntgen) | Nach Bromocriptin und sella-Bestrahlung | Spontanabort 12. SSW | - - |
| 8 | Cobo | klin. Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Spontan |
| 9 | Hendricks | posttraumatischer Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Spontan |
| 10 | Hendricks | Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Spontan |
| 11 | Gemzell (1975) | sek. Amenorrhoe | HPG/HCG | Kopfschmerzen, post partum Besserung | Spontane Totgeburt am Termin |
| 12 | Gemzell (1975) | sek. Amenorrhoe | HPG/HCG | klinisch und röntgenologisch Tumorwachstum, Besserung post partum | spontan |
| 13 | Gemzell (1975) | sek. Amenorrhoe post partum | HPG/HCG | klinisch und röntgenologisch Tumorwachstum, post partum Besserung | spontan, Zwillinge |

Fortsetzung Tab. 1

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-erkrankung | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 14 | Maranon | Diabetes insipidus | Spontan | normal | Spontane Totgeburt am Termin |
| 15 | Maranon | Diabetes insipidus | Spontan | Abort mens III | - - - |
| 16 | Maranon | Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Spontan nach Gabe von Hypo-physenextrakten |
| 17 | Maranon | Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Spontan nach Gabe von Hypo-physenextrakten |
| 18 | McKenzie | Diabetes insipidus | Spontan | Normal | Beckenboden-zange nach Spontanwehen |
| 19 | Swyer | Diabetes insipidus | Spontan | temporäre Sehstörungen | Zange nach Spontanwehen |
| 20 | Seitz$_{II}$ | Chromophobes Adenom (post partum entfernt) | HMG/HCG | temporäre Abduzens-parese | Beckenboden-zange nach Spontanwehen |

Fortsetzung Tab. 1

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-erkrankung | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 21 | Varga (1973 b) | sek. Amenorrhoe | Nach Bromocriptin | Normal | Spontan |
| 22 | Abelove | Akromegalie | 34 Fälle von Schwangerschaften bei Patientinnen mit Akromegalie mit unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen. | | |
| 23 | Thorner | Bei 13 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe verliefen Schwangerschaften nach Ovulationsauslösung mit Bromocriptin ungestört. 10 entbanden spontan, 3 hatten Aborte. | | | |
| 24 | Rjosk | 11 Fälle von hyperprolaktinämischer Amenorrhoe. Nach Bromocriptin Auftreten von Ovulationen, normale Schwangerschaften, spontane Geburten. | | | |

Tab. 2: Patientinnen mit vor der Schwangerschaft entferntem Hypophysentumor und Spontanovulationen post operationem

| lfd. Nr. | Autor | Eingriff im Hypophysenbereich | Ovulation | Schwanger-schaftsverlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Bringle | Teilresektion, radiatio ante grav. | spontan | normal | spontan |
| 2 | Dandy | Hypophysenstiel-durchtrennung | spontan | normal, Diabe-tes insipidus | spontan |
| 3 | Dandy | Hypophysenstiel-durchtrennung | spontan | normal, Diabe-tes insipidus | spontan |
| 4 | Grabens-berger | Hypophysektomie ante grav. | spontan | normal | Sektio |
| 5 | Henderson | Teilresektion ante grav. | spontan | normal | spontan |
| 6 | Henderson | Teilresektion ante grav. | spontan | normal | spontan |
| 7 | Klotz | Hypophysektomie ante grav. | spontan | normal | spontan |

Tab.3: Patientinnen mit Hypophysektomievor der Schwangerschaft und post-operativer Amenorrhoe

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-operation | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Bettendorf | Hypophysektomie | HMG/HCG | Zwillinge, intrauteriner Fruchttod in der 27. SSW | - - - |
| 2 | Corral | Hypophysektomie wegen Kranio-pharyngeom | Humegon/HCG | normal | Spontan mit prophylakti-scher Zange |
| 3 | Gemzell (1964) | Teil-Hypophysektomie | FSH/LH | normal | Sektio wegen Querlage |
| 4 | Gemzell (1973) | Tumorresektion | HMG/HCG | normal, Zwillinge | Spontan |
| 5 | Gemzell (1973) | Tumorresektion und Bestrahlung ante grav. | HMG/HCG | normal, Zwillinge | Sektio, da keine Spontan-wehen |
| 6 | Gemzell (1973) | Tumorresektion | HPG/HCG | normal | Sektio wegen Querlage |
| 7 | Gemzell (1973) | Tumorresektion und Bestrahlung ante grav. | HMG/HCG | normal, Zwillinge | Sektio |

Fortsetzung Tab. 3

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-operation | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 8 | Jørgensen | Hypophysektomie | HMG/HCG | normal | Oxytozin-infusion nach geringen Spontanwehen |
| 9 | Knörr | Hypophysektomie | HMG/HCG | normal | Sektio wegen Präeklampsie |

Tab. 4: Patientinnen mit Hypophysektomien während der Schwangerschaft

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-operation | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Emperaire | 2/3-Tumorresektion 8. SSW | FSH/HCG | Tumorwachstum | Zange nach Spontanwehen |
| 2 | Kajtar | Hypophysektomie 35. SSW | FSH | Tumorwachstum | Zange nach Spontanwehen |
| 3 | Kaplan | Hypophysektomie 12. SSW | spontan | Tumorwachstum | Sektio |
| 4 | Linquette | Hypophysektomie im 4. Monat | spontan | Tumorwachstum | Oxytozininfu-sion nach Spontanwehen |
| 5 | Little | Hypophysektomie in 25 SSW wegen meta-stasierendem Mamma-Karzinom | spontan | normal | spontan |
| 6 | Luft | Tumorresektion im 4. Monat | spontan | Tumorwachstum | Vakuumextrak-tor nach Spontanwehen |
| 7 | Martin | Hypophysektomie in 8. SSW wegen diabeti-scher Retinopathie | spontan | normal | Sektio wegen Wehenschwäche |

Fortsetzung Tab. 4

| lfd. Nr. | Autor | Hypophysen-operation | Ovulation | Schwanger-schafts-verlauf | Geburt |
|---|---|---|---|---|---|
| 8 | Martin | Hypophysektomie in 26.SSW wegen diabetischer Retinopathie | spontan | normal | spontan |
| 9 | Gemzell (1975) | Hypophysektomie | HPG/HCG | Tumorwachstum, Zwillinge | spontan |
| 10 | Child | Implantation von $^{90}Y$ (150 krad) in 14. SSW | HMG/HCG | Tumorwachstum | Sektio wegen Präeklampsie |
| 11 | Varga (1973 a) | Hypophysektomie 12. SSW | Humegon | Tumorwachstum, Spontanabort unreifer Vierlinge in 15. SSW | - - - |
| 12 | Seitz$_I$ | Hypophysektomie 19. SSW | spontan | Tumorwachstum, EPH-Gestose | spontan |

## 4. Tierexperimentelle Untersuchungen

Um Informationen über die Bedeutung der Hypophyse während der Schwangerschaft und bei der Auslösung einer Spontangeburt zu erhalten, wurden bisher bei verschiedenen Tierspezies während der Schwangerschaft Hypophysektomien durchgeführt, ohne daß dadurch aber auf den Menschen übertragbare Ergebnisse gewonnen worden wären. Die Auswirkungen der Hypophysektomie auf den Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt sind nicht nur bei den einzelnen Spezies unterschiedlich. Es spielt hier außerdem eine Rolle, zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaft die Hypophysektomie durchgeführt wurde.

Während beim Schwein (KRAELING und DAVIS 1974), der Ziege (COWIE et al. 1963) und dem Kaninchen (SPIES et al. 1968) die Hypophysektomie binnen weniger Tage zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft zum Abort führt, wird durch den Eingriff die Schwangerschaft beim Meerschweinchen (BOMSKOV 1939, DEY et al. 1941, ILLINGWORTH et al. 1973), Ratte (CARPENT und DESCLIN 1967) und Maus (BOMSKOV 1939) nur dann unterbrochen, wenn die Operation in der ersten Schwangerschaftshälfte erfolgte. Hypophysektomien in der zweiten Hälfte führten bei diesen Tieren zu keinen Störungen des Schwangerschaftsverlaufes, es traten lediglich verlängerte Wehen auf, die den Geburtsablauf verzögerten, gelegentlich operative Eingriffe erforderten oder zum Tod von Muttertier und Frucht führten. Einen normalen Schwangerschaftsverlauf nach Hypophysektomie mit verzögerten oder unvollständigen Geburtsbestrebungen findet man beim Beuteltier (HEARN 1973), beim Rhesusaffen (SMITH 1946 und 1954), und bei der Katze (FISHER et al. 1938). Völlig normal trotz Hypophysektomie verlaufen Schwangerschaft und Geburt beim Affen (KRAELING und DAVIS 1974).

Die genauesten Untersuchungen über den Mechanismus der Wehenauslösung wurden bisher beim Schaf durchgeführt (BOSC 1971 und 1972, COMLINE et al. 1970, COWIE et al. 1963, LIGGINS 1968, ROBERTS und SHARE 1968). Während die Hypophysektomie beim Muttertier keinen Einfluß auf den Schwangerschafts- und Geburtsablauf hatte, führte die Hypophysektomie beim Foeten zur Verlängerung der Tragzeit, ohne daß spontane Geburtsbestrebungen auftraten (BOSC 1972, COMLINE et al. 1970). Hieraus läßt sich ersehen, daß beim Schaf die intakte foetale Hypophyse unerläßlich für eine normale Geburt ist. Andererseits scheint das Oxytocin nicht eine so zentrale Rolle im Wehenmechanismus einzunehmen wie beim Menschen. Zwar ist beim Schaf während der Schwangerschaft ein um 50 % erhöhter Oxytocinspiegel festzustellen (ROBERTS und SHARE 1968), der Oxytocinspiegel des Blutes steigt auch nach mechanischer Dehnung der Vagina (ROBERTS und SHARE 1969), aber das eigentlich wehenauslösende Agens scheinen die Steroidhormone der Nebennierenrinde zu sein. Liggins (1968) konnte beim Schaf nach intrauteriner Applikation von ACTH und/oder Cortisol Frühgeburten und vorzeitige Geburtsbestrebungen auslösen, ebenso leitete Bosc (1972) durch eine Gabe von Dexamethason eine Geburt beim Schaf ein.

Die von Chez et al. (1970) durchgeführten Untersuchungen an Rhesusaffen (Hypophysektomie während der Schwangerschaft sowohl beim Muttertier als auch beim Foeten) sprechen für eine wesentliche Rolle der foetalen Hypophyse beim Geburtsablauf, da bei trächtigen Tieren mit hypophysektomierten Foeten keine spontanen Geburtsbestrebungen nachgewiesen werden konnten.

Diese höchst unterschiedlichen Einflüsse von Hypophysektomien bei trächtigen Tieren lassen kaum allgemein gültige

Rückschlüsse bezüglich der Wehenauslösung zu. Sicherlich ist der Hypophysenhinterlappen des Muttertieres mit verantwortlich für die Induktion der Geburt, eine wichtige Rolle kommt aber offenbar auch der foeto-plazentaren Einheit zu. Die Verschiedenheit der Ergebnisse läßt aber nicht einmal Schlüsse zu, die für das Tierreich Gültigkeit haben könnten. Hieraus eine auch für den Menschen zutreffende Wehentheorie herzuleiten, erscheint zur Zeit nicht möglich (CROSS 1959). Um zu für den Menschen gültigen Ergebnissen zu kommen, lassen sich demnach nur Erfahrungen verwerten, die am Menschen selbst gewonnen wurden (CALDEYRO-BARCIA 1961).

## 5. Ergebnisse

### 5.1.1. Schwangerschaftsverläufe bei ante graviditatem hypophysektomierten Patientinnen

Bei 16 der hier erfaßten 49 Patientinnen war bereits die Hypophyse entferntbzw. eine Adenomresektion durchgeführt, bevor die Schwangerschaft eintrat. 7 dieser Patientinnen ovulierten noch nach der Operation spontan. Diese hatten bis auf zwei Fälle mit temporärem Diabetes insipidus (DANDY 1940) komplikationslose Schwangerschaften.
Bei den übrigen 9 Patientinnen mußten durch Gonadotropine Ovulationen ausgelöst werden. Die hierdurch ermöglichten Schwangerschaften verliefen normal bis auf den von Bettendorf et al. (1964) geschilderten Fall, bei dem eine Zwillingsschwangerschaft in der 27. SSW mit dem intrauiterinen Fruchttod endete (vergleiche hierzu Tab. 2 und 3).
Durch das Fehlen der Hypophyse bedingte nachteilige Einflüsse auf den Schwangerschaftsverlauf sind nicht zu beobachten.

### 5.1.2. Schwangerschaftsverläufe bei Schwangeren mit Hypophysentumoren

Bei den 33 Patientinnen mit Hypophysenadenomen, die nicht vor Eintritt einer Schwangerschaft entfernt worden waren, bzw. erst während einer Schwangerschaft diagnostiziert wurden, zeigten sich in 16 Fällen Symptome einer Tumorvergrößerung.Bei 7 der 16 Patientinnen wurde der Tumor konservativ behandelt, die Schwangerschaften verliefen dann ungestört. Bei den restlichen 9 Patientinnen erforderte das rapide Tumorwachstum ein operatives Eingreifen noch in der Schwangerschaft. Bis auf einen Abort(VARGA

und WENNER 1973) verliefen diese Schwangerschaften, auch nach der Hypophysektomie, ohne sonstige Komplikationen.

Gefährdungen einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit Hypophysentumor sind damit vor allem durch Progredienz des Tumors zu erwarten, wie in gut 50 % der hier gesammelten Fälle. Diese Komplikationen haben aber in keinem Fall den Schwangerschaftsverlauf selbst beeinträchtigt, ebensowenig wie die in 9 Fällen durchgeführte Hypophysektomie. Auch der Zeitpunkt der Hypophysektomie in der Schwangerschaft (frühestens 8. SSW, spätestens 35. SSW) spielt dabei keine Rolle.

## 5.2. Geburtsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysentumoren

Zur Erleichterung der Beurteilung der Geburtsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen wurde in der Kasuistik die Einteilung in vier Gruppen vorgenommen.

### 5.2.1. Geburtsverläufe bei Schwangeren mit nicht operativ therapierter Hypophysenerkrankung

In der Gruppe der Patientinnen mit konservativ behandelten Hypophysenerkrankungen (n=21) hatte eine Patientin einen Abort in der 12. SSW (CHILD et al. 1975), eine abortierte im 3. Monat (MARANON 1947). Bei sämtlichen anderen Patientinnen traten spontane Wehen auf, die in 12 Fällen zum kompletten Austreiben des Kindes hinreichten. In den verbleibenden 7 Fällen wurde die Geburt entweder durch Sektio o-der eine Zangenoperation beendet, oder es wurden

Wehenmittel gegeben. Es traten damit in dieser Gruppe von Patientinnen mit nicht operationsbedürftigem Hypophysenadenom in 90 % Spontanwehen auf.

5.2.2. Geburtsverläufe bei Patientinnen mit Hypophysektomie vor der Schwangerschaft

In der Gruppe der Patientinnen mit unvollständiger Hypophysektomie (d.h. mit nachfolgenden Spontanovulationen) ante graviditatem (n=7) führtennur Grabensberger und Fladerer (1971) an ihrer Patientin die Sektio durch, die übrigen 6 Patientinnen entbanden spontan.

In der Gruppe der Patientinnen mit Hypophysektomie ohne postoperative Spontanovulation ante graviditatem (n=9) stehen einem Abort (BETTENDORF et al. 1964) und 5 sectiones nur 3 Fälle mit Spontanwehen gegenüber. Bei diesen war nur in einem Fall (GEMZELL 1973) die Wehenintensität hinreichend zur kompletten Geburt, in den von Corral et al. (1972) und Jørgensen et al. (1973) geschilderten Fällen mußten zur Unterstützung die Zange bzw. eine Oxytozininfusion angewendet werden. Die in dieser Gruppe durchgeführten sectiones bedeuten nicht unbedingt das Nichtvorhandensein von Spontanwehen. Nur Gemzell (1973) mußte wegen einer primären Wehenschwäche die Sektio durchführen, in den anderen Fällen gaben Querlagen (GEMZELL und KJESSLER 1964, GEMZELL 1973), Zwillinge (GEMZELL 1973) und eine Präeklampsie (KNÖRR 1967) die Indikation zur Schnittentbindung. Es sind damit in mindestens einem Drittel des Fälle bei radikal hypophysektomierten Patientinnen Spontanwehen aufgetrten.

5.2.3. Geburtsverläufe bei intra graviditatem hypophysektomierten Patientinnen

In dieser letzten Gruppe (n=12) finden sich 9 Patientinnen, bei denen wegen rascher Tumorprogredienz noch während der Schwangerschaft die Tumorresektion, die die Hypophysektomie oder die Implantation von Isotopen in die sella turcica durchgeführt werden mußte. Die restlichen 3 Patientinnen wurden während des Schwangerschaftsverlauf aus anderer Indikation (Mamma-Ca., diabetische Retinopathie) hypophysektomiert.

Von den Patientinnen dieser Gruppe hatte eine einen Abort in der 14. SSW (VARGA 1973). Drei weitere Patientinnen wurden per sectionem entbunden. Die übrigen acht Patientinnen wiesen spontane Wehentätigkeit auf, die allerdings in zwei Fällen durch die Zange (EMPERAIRE et al. 1972, KAJTAR und TOMKIN 1971), in einem Fall durch Vakuumextraktor (LUFT 1968)und in einem Fall durch eine Oxytozininfusion (LINQUETTE et al.1970) unterstützt werden mußte. Vier Patientinnen entbanden völlig spontan ohne äußere Hilfe, darunter auch Fall I dieser Arbeit.

Spontanwehen konnten damit in 36 von 49 Patientinnen mit Hypophysenadenomen bzw. nach Hypophysektomie beobachtet werden. Nach kompletter Hypophysektomie traten Wehen in 11 von 21 Fällen auf.

## 6. Diskussion der Ergebnisse

### 6.1. Hypophysentumoren und Schwangerschaft

Der Verlauf des ersten in dieser Arbeit beschriebenen Falles (Hypophysektomie in der Schwangerschaft, indiziert durch rapides Wachstum eines Hypophysenadenoms) legt die Vermutung nahe, daß während der Schwangerschaft das Wachstum von Hypophysentumoren angeregt wird. Während beider Schwangerschaften der Patientin kam es zur Zunahme der Tumorsymptomatik, sodaß in der zweiten Schwangerschaft die Hypophyse entfernt werden mußte.

Die hier gesammelten Fälle der Literatur bestätigen diese Beobachtung, in 16 von 33 Fällen waren deutliche Zeichen einer Progredienz von Hypophysenadenomen intra graviditatem zu beobachten. Teilweise mußten diese Patientinnen hypophysektomiert werden, bei den übrigen Patientinnen bildeten sich die tumorbedingten Symptome post partum in 5 von 7 Fällen spontan zurück. Eine deutliche Koinzidenz von Schwangerschaft und Tumorwachstum scheint gegeben.

Schon die gesunde Hypophyse hypertrophiert während der Schwangerschaft (BESSER 1977, LEYENDECKER et al. 1977, PLOTZ und FRIEDLANDER 1967, ZARATE und CANALES 1973). Das verstärkte Wachstum von Hypophysenadenomen während der Schwangerschaft wird nach den von Leyendecker (1977) zusammengestellten Ergebnissen durch die gesteigerte mitotische Aktivität der Adenomzellen begründet, welche durch den steigenden Östradiolspiegel verursacht wird. Varga (1973) diskutiert als Ursache des Adenomwachstums die Einwirkung des plazentaren HCG.

Angesichts dieser Wachstumstendenz von Hypophysenadenomen intra graviditatem sind bei Verdacht auf einen solchen Tumor sorgfältige diagnostische Maßnahmen durchzuführen, bevor eine Schwangerschaft eingeleitet wird. Hierzu gehören neben der Serumprolaktinbestimmung die tomografische Röntgenuntersuchung der sella turcica mit Schichtintervallen bis zu 2 mm (BESSER 1977), da oft erst durch diese subtilen Untersuchungen der Nachweis von Mikroadenomen gelingt.

Wurde bei einer Patientin dann die Diagnose eines Hypophysentumors gestellt, so sollten kontrazeptive Maßnahmen empfohlen werden, wofern noch Ovulationen stattfinden. Besteht aber bei einer Tumorpatientin Kinderwunsch, so ist jeweils individuell zu erwägen, ob eine operative Tumorentfernung vor Beginn der Schwangerschaft durchgeführt werden muß oder ob bei nur geringer Tumorsymptomatik die Schwangerschaft eingeleitet werden kann.

BESSER (1977) empfiehlt in jedem Fall die operative oder radiologische Behandlung von Hypophysentumoren vor einer Schwangerschaft. Thorner et al. (1975) führten bei sämtlichen ihrer Patientinnen vor Einleiten einer Schwangerschaft die Bestrahlung der Hypophysenregion mit 4500 rad durch. Auch Gemzell (1973) bestrahlte einige seiner Patientinnen vor einer Schwangerschaft. Child et al. implantierten Yttrium-Isotope mit einer Strahlendosis von 20 krad in die sella.

Thorner et al. (1975) führen das Ausbleiben ernsterer tumorbedingter Komplikationen bei den 12 von ihnen beschriebenen Patientinnen auf die Bestrahlung ante graviditatem zurück und halten bei richtiger Durchführung die Radiotherapie für eine wichtige Vorsichtsmaßnahme zur Verhütung des Tumorwachstums. Nach unseren Beobachtungen sollte aber eine

Bestrahlung nur kurz vor Beginn einer Schwangerschaft erfolgen, da länger zurückliegende Bestrahlungen das Risiko eines Tumorwachstums in der Schwangerschaft nicht völlig auszuschalten vermögen. Fall I unserer eigenen Beobachtungen kann hier als Beispiel dienen. Daß aber auch ohne vorherige Bestrahlung gravierende Tumorkomplikationen bei Schwangeren ausbleiben können, illustriert der zweite in dieser Arbeit berichtete Fall (komplikationsloser Schwangerschaftsverlauf bei konservativ behandeltem symptomarmen Hypophysenadenom). Dieser sowie die von Child et al. (1875), Gemzell (1975) und Thorner et al. (1975) beschriebenen Fälle zeigen, daß nicht unbedingt die operative oder radiologische Ausschaltung der Hypophyse vor Einleitung einer Schwangerschaft durchgeführt werden braucht. Es kann im Gegenteil bei Patientinnen mit röntgenologisch kleinem Tumor nach gründlicher vorheriger Untersuchung durchaus die Schwangerschaft eingeleitet werden, wenn die Möglichkeit regelmäßiger röntgenologischer und ophthalmologischer Kontrollen gegeben ist. Die Hypophysenbestrahlung ante graviditatem scheint allerdings das Risiko tumorbedingter Komplikationen weiter zu mindern.

Schwangerschaften und Geburten können bei Tumorpatientinnen ohne Komplikationen ablaufen, wie einige der hier gesammelten Fälle demonstrieren. Auf die Wichtigkeit regelmäßiger Kontrollen des Gesichtsfeldes sei hingewiesen.

In Fällen mit ausgeprägter Tumorsymptomatik und röntgenologisch vergrößerter sella schon vor der Schwangerschaft und/oder ungenügenden Überwachungsmöglichkeiten sollte jedoch bei Kinderwunsch zunächst die Hypophysektomie durchgeführt werden, eventuell mit anschließender Bestrahlung (Gemzell 1975), um danach die Ovulationsauslösung zu ermöglichen.

Es kann jedoch auch vorkommen, daß aufgrund rapiden Tumorwachstums mit massiven ophthalmologischen Störungen während der Schwangerschaft die Hypophysektomie durchgeführt werden muß. Manche Autoren (BAHNER 1976, LUFT 1968, MENDE 1976) diskutieren den Abbruch der Schwangerschaft bei solchen Patientinnen. Da die hier zusammengestellten 12 Fälle von ungestörten Schwangerschaftsverläufen bei intra graviditatem hypophysektomierten Patientinnen zeigen, daß eine Hypophysektomie den weiteren Verlauf einer Schwangerschaft nicht negativ beeinflußt, sollte eine Interruptio aufgrund eines Hypophysentumors nicht durchgeführt werden, zumal die Schwangerschaften bei den oft oligo- bis amenorrhoischen Patientinnen meist seit langem angestrebt wurden.

Mit Ausnahme der abortiv verlaufenen Vierlingsschwangerschaft der Patientin von Varga (1973) verliefen sämtliche Schwangerschaften bei Hypophysektomierten unbeeinträchtigt bis zum Termin. Hieraus kann geschlossen werden, daß die intakte Hypophyse zur Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft beim Menschen - im Gegensatz zu manchen Tierspezies - nicht erforderlich ist. Die Ausschüttung hypophysärer Gonadotropine wird während der Schwangerschaft ohnehin von der foetoplazentaren Einheit blockiert, die Progesteron und Östrogene im Übermaß produziert. Mütterliches ACTH und TSH sind ebenso wie STH und MSH nicht speziell für den Verlauf einer Schwangerschaft erforderlich. Lediglich das aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzte Oxytozin hat eine schwangerschaftsspezifische Funktion: es ist wesentlich am Zustandekommen der Geburtswehen beteiligt. Die Auswirkungen der Hypophysektomie auf den Geburtsverlauf und die Rolle des Oxytozins bei der Geburt sollen im folgenden diskutiert werden.

## 6.2. Die Rolle des Oxytozins bei Spontangeburten hypophysektomierter Patientinnen

Wenn hypophysektomierte Patientinnen zur Grundlage dieser Diskussion dienen sollen, so ist zunächst zu fragen, wieweit eine Hypophysektomie tatsächlich die Freisetzung von Oxytozin in den Blutkreislauf verhindert. Denn der Hypophysenhinterlappen dient nur der Speicherung des im nucleus paraventricularis des Hypothalamus produzierten Hormons (HELLER 1961, JÄRVINEN 1966). Wenn die Hypophyse als Speicher- und Freisetzungsorgan fehlt, scheinen dem Hypothalamus Möglichkeiten gegeben, Oxytozin auch auf anderen Wegen in den Organismus abzugeben. Früher wurde die eminentia mediana tuberis cinerii als Freisetzungsort diskutiert (BERDE 1959). Van Dyke und Mitarbeiter (1955) hielten die Hypothalamuskerne selbst für fähig, im Falle einer Hypophysektomie die Speicherung und Freisetzung der hypothalamischen Hormone zu übernehmen. Die mikroskopischen Untersuchungen von Daniel und Prichard (1972) haben dagegen eine Revaskularisation des Hypophysenstiels mit Aussprossung von Nervenfasern gezeigt, also die Entwicklung einer "Ersatz"-Neurohypophyse. Diese Entwicklung sei aber erst nach etwa einem Jahr abgeschlossen (ADAMS und DANIEL 1971, COWIE et al. 1963), sodaß bei unserer Diskussion zumindest in Fällen von Hypophysektomien intra graviditatem nicht unbedingt davon ausgegangen werden kann, daß ein solcher Ersatzmechanismus bereits zum Zeitpunkt der Geburt voll funktionstüchtig ist.

Es erscheint außerdem fraglich, ob angesichts des 17fach höheren Oxytozingehalts der normalen Hypophyse gegenüber dem Hypothalamus (HELLER 1961) solche Gewebsaussprossungen in der Lage sind, auch die Oxytozin-Speicher-Funktion der Hypophyse hinreichend zu übernehmen.

Mangelsymptome hypothalamischer Hormone nach Hypophysektomie werden in sehr unterschiedlichem Maße beschrieben. Zur Zeit liegen leider nur Untersuchungen über Vasopressin vor. Studer und Lehmann (1963) stellten in etwa der Hälfte ihres Patientenkollektivs laborchemisch einen ADH-Mangel fest.Tan (1971) fand bei seinen Untersuchungen klinische ADH-Mangel-Symptome in 28-84 % der Hypophysektomierten. Wesentlich scheint die Radikalität der Operation für die postoperative Mangelsymptomatik zu sein, ebenso spielen eine Rolle die operativ bedingten Läsionen des Hypothalamus. Schon durch 15 % postoperativ erhaltener Zellen aus dem Bereich des nucleus supraopticus läßt sich das Auftreten eines Diabetes insipidus verhindern (TAN 1971). Nach Grabensberger und Fladerer (1971) sollen 25 % postoperativ verbliebenen Hypophysengewebes einen Panhypopituitarismus verhindern können. Untersuchungen über Oxytozin-Ausfälle nach Hypophysektomie liegen in derart exakter Form nicht vor, dürften aber den Vasopressin-Untersuchungen vergleichbar sein.

Damit ist anzunehmen, daß nach einer hinreichend radikalen Hypophysektomie Oxytozin nicht in physiologisch wirksamen Mengen in den Blutkreislauf abgegeben werden kann, zumindest in den ersten postoperativen Monaten. Wenn bei dem hier untersuchten Kollektiv von den intra graviditatem hypophysektomierten Patientinnen zwei Drittel spontane Wehen hatten, so dürfte dafür nicht Oxytozin aus dem mütterlichen Hypothalamus verantwortlich sein.

Als weitere mögliche Quelle für das benötigte Oxytozin käme die foetale Hypophyse infrage. Da oxytozin als Oktapeptid (DU VIGNEAUD et al. 1953, TUPPY 1953) ohne weiteres plazentargängig ist, muß diese Möglichkeit erwogen werden. Endokrine Aktivität des Foetus ist nachgewiesen, es sind beispielsweise STH ab der 9. SSW, TSH ab dem 5. Schwangerschaftsmonat im foetalen Organismus nachweisbar (UFER 1972).

Schon 1936/37 äußerten Bell (1937) und Robson (1936) die Vermutung, daß foetales Oxytozin den Geburtsablauf beeinflußt. 1970 wurde dieser Verdacht erstmals durch Chard et al. bestätigt. Sie fanden in der arteria umbilicalis unter Verwendung eines Radioimmunoassays einen 36fach höheren Oxytozingehalt als im mütterlichen Venenblut und schlossen daraus, "das Oxytozin von der foetalen Hypophysen abgegeben werden kann", daß damit also "der Foetus eine Rolle bei seiner eigenen Geburt spielt" (CHARD et al. 1970 und 1971). Ein Jahr später konnte Boyd (1972) diese Ergebnisse bestätigen, zusammen mit der interessanten Beobachtung, daß bei einer Patientin mit Anenzephalem Foetus kein Oxytozin nachweisbar war.

Damit wird verständlich, daß auch bei Hypophysektomierten Spontangeburten ablaufen können, wie bei einem Drittel der in dieser Arbeit erwähnten Fälle. Denn die foetale Hypophyse scheint durchaus fähig, zumindest ein mütterliches Oxytozin-Defizit auszugleichen, wenn nicht sogar dem foetalen Oxytozin generell auch bei normalen Geburten die Hauptrolle zukommt. Dafür sprechen die oben zitierten Beobachtungen von Chard und Boyd. Der auslösende Faktor für die Oxytozinfreigabe aus der foetalen Hypophyse bleibt unbekannt, Chard et al. (1971) diskutieren den mit dem Geburtsvorgang verbundenen Streß und eine Hypoxie des Foetus als Ursache.

Gegen die foetale Hypophyse als ausschließliche Produktionsstätte des Oxytozins sprechen diejenigen Fälle, in deren Verlauf die Geburt wegen einer Wehenschwäche durch eine Oxytozininfusion, mit der Zange, dem Vakuumextraktor oder sogar per sectionem beendet werden mußten, sie machen insgesamt 42 % der hier gesammelten Fälle aus. Hier scheint

die Kapazität der foetalen Hypophyse nicht ausgereicht zu haben, um die erforderlichen Oxytozinmengen auszuschütten. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß physiologische Geburtswehen durch Zusammenwirken mütterlichen und foetalen Oxytozins zustande kommen. Im Falle mütterlicher Insuffizienz (etwa nach Hypophysektomie) kann die vom Foetus bereitgestellte Oxytozinmenge für einen reibungslosen Geburtsablauf durchaus hinreichen. Die immer wieder mitgeteilten Fälle von Spontangeburten hypophysektomierter Patientinnen können durch diese These erklärt werden.

## 7. Zusammenfassung

Zwei Fälle der Marburger Universitäts-Frauenklinik von schwangeren Patientinnen mit Hypophysentumoren werden verglichen mit ähnlichen Fällen aus der Literatur. Dabei werden diskutiert die Rolle des Oxytozins unter der Geburt, außerdem Wechselbeziehungen zwischen Schwangerschaft und Hypophysentumor und der Einfluß von Hypophysektomien auf Schwangerschafts- und Geburtsverläufe.

Als Ergebnisse können folgende Sätze festgehalten werden:

1. Bei Patientinnen mit Hypophysentumoren können ungestörte Schwangerschaften und spontane Geburten ablaufen.
2. Hypophysektomien vor oder während einer Schwangerschaft haben keinen negativen Einfluß auf eine Gravidität.
3. Nach Hypophysektomien können Spontangeburten stattfinden, das erforderliche Oxytozin kann von der feotoplazentaren Einheit bereitgestellt werden.
4. Hypophysentumoren neigen während einer Schwangerschaft zu vermehrtem Wachstum.
5. Bei Patientinnen mit bekanntem großem Hypophysentumor sollten daher Schwangerschaften möglichst erst nach Entfernung des Tumors angestrebt werden.
6. Abwartendes Verhalten ist dagegen bei kleinen Hypophysentumoren gerechtfertigt. Unter intensiver Überwachung können mit vertretbarem Risiko bei solchen Patientinnen Schwangerschaften stattfinden. Mit Zunahme der Tumorsymptomatik und einer eventuell erforderlichen Hypophysektomie während der Schwangerschaft muß allerdings gerechnet werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. ABELOVE, W.A., J.J. RUPP, K.E. PASCHKIS: Acromegaly and Pregnancy. J. Clin. Endocrin. 14 (1954), 32-34

2. ADAMS, J.H., P.M. DANIEL, MARJORIE M.L. PRICHARD: Changes in the Hypothalamus Associated with Regeneration of the Hypothalamo-Hypophyseal Tract after Pituitary Stalk Section in the Ferret. J. Comp. Neurol. 142 (1971), 109-123

3. ALBEAUX-FERNET, M.: La Vie du Sujet Hypophysectomisé. Press. Méd. 79 (1971), 2047-2050

4. BAHNER, F.: Krankheiten des Endokriniums als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. In: H. LAU: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch, 148. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie. Demeter: Gräfelfing 1976

5. BARGMANN, W.: Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse. Zschr. Zellforsch. 34 (1949), 610

6. BARGMANN, W.: Struktur und Funktion neurosekretorischer Systeme. Triangel III, 6 (1958), 207-217

7. BELL, G.H., J.M. ROBSON: Oxytocin Content of Fetal Pituitary. Quart. J. Exp. Physiol 27 (1937), 205-208

8. BERDE, B.: Die Bedeutung der Oxytozinforschung für die Wehenphysiologie. Bibl. Gynaec. 20, (1959), 148-159

9. BERNHARD, J.: Die Serum-Oxytozinase-Aktivität im Blut und in der Plazenta am Ende der Tragzeit. Zbl. Gynäk. 89 (1967), 785-788

10. BESSER, G.M.: Bromocriptin - ein bedeutender therapeutischer Fortschritt. Sandorama 3 (1977), 18-21

11. BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, K. KNÖRR, H.E. STEGNER: Gravidität nach Hypophysektomie und Behandlung mit hypophysärem Humangonadotropin. Dtsch. med. Wschr. 41 (1964), 1952-1954

12. BLAIR-BELL, W.: The Pituitary Body and the Therapeutic Value of the Infundibular Extract in Shock, Uterine Atony, and Intestinal Paresis. Brit. Med. J. ii (1909), 1609

13. BØHMER, TH., P. BERDAL, H.N. HAUGEN: Transsphenoidal Subtotal Hypophysectomy in the Treatment of Acromegaly. Acta End. 77 (1974), 477-484

14. BOMSKOV, C.: Methodik der Hormonforschung II. Thieme: Leipzig 1939, 616-620

15. BOSC, M.J.: The Control of Parturition in the Ewe. J. Repr. Fertil. 27 (1971), 491

16. BOSC, M.J.: Conséquences sur la Parturition, de l'Hypophysectomie de la Mère ou du Foetus chez la Brebis Traitée par la Dexaméthasone. C.R. Hebd. Séanc. Acad. Scienc., Serie D, 274 (1972), 93-96

17. BOTELLA-LLUSIA, JOSÉ: Endocrinology of Woman. Saunders: Philadelphia 1973

18. BOYD, N.H.R.: Oxytocin in Human Parturition. Proc. Roy. Soc. Med. 65 (1972), 491

19. BRANDA, L.A., BARBARA M. FERRIER: Degradation of Oxytocin by Human Placental Tissue. Am. J. Obst. Gyn. 109 (1971), 943-947

20. BRINGLE, C.G.: Pregnancy in an Acromegalic Following Removal of Pituitary Tumor. Memphis Med. J. 12 (1937), 72

21. BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. De Gruyter: Berlin 1971

22. BURTON, A.M., J.R.G. CHALLIS, D.V. ILLINGWORTH, A.S. McNEILLY: Oxytocin in the Plasma of Conscious Guinea-Pigs during Parturition. J. Physiol. 226 (1972), 94P-95P

23. CALDEYRO-BARCIA, R., J.J. POSEIRO: Oxytocin and Contractility of the Pregnant Human Uterus. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 75 (1958), 813-830

24. CALDEYRO-BARCIA, R., J.J. POSEIRO: Physiology of the Uterine Contraction. Clin. Obstet. Gyn. 3 (1960), 386-408

25. CALDEYRO-BARCIA, R.: Oxytocin in Pregnancy and Labour. Acta Endocrin. Suppl. 50 (1960), 41-56

26. CALDEYRO-BARCIA, R.: The Response of the Human Uterus to Oxytocin throughout Pregnancy. In: R. Caldeyro-Barcia, H. Heller (ed.): Oxytocin. Pergamon Press: Oxford 1961

27. CARPENT, G., L. DESCLIN: Progress of Pregnancy and Foetal Morphology after Early Pituitary Transplantation and Hormonal Therapy in the Rat. Acta Endocrin. 55 (1967), 10-30

28. CHARD, T., M.J. KITAU, J. LANDON: The Development of Radioimmunoassay for Oxytocin. J. Endocrin. 46 (1970), 269-278

29. CHARD, T., N.R.H. BOYD, M.L. FORSLING, A.S. McNEILLY, J. LANDON: The Development of a Radioimmunoassay for Oxytocin. J. Endocrin. 48 (1970), 223-234

30. CHARD, T., C.N. HUDSON, C.R.W. EDWARDS, N.R.H. BOYD: Release of Oxytocin and Vasopressin by the Human Foetus during Labour. Nature 234 (1971), 352-353

31. CHARD, T.: The Posterior Pituitary in Human and Animal Parturition. J. Reprod. Fertil. 16 (1972), 121-138

32. CHEZ, RONALD A.: Some Effects of Foetal and Maternal Hypophysectomy in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gyn. 108 (1970), 643-650

33. CHILD, D.F., H. GORDON, K. MASHITER, G.F. JOPLIN: Pregnancy, Prolactin, and Pituitary Tumours. Brit. Med. J. IV (1975), 87-89

34. CIBLIS, L.A., S.V. POSE, F.P. ZUSPAN: Effect of l-norepinephrine Infusion on Uterine Contractility and Cardiovascular System. Am. J. Obstet. Gyn. 84 (1962), 307-317

35. COBO, E.: Uterine and Milk-Ejection Activities during Human Labour. J. Appl. Physiol. 24 (1968), 317-323

36. COBO, E., M. DE BERNAL, C.A. QUINTERO, E. CUADRADO: Neurohypophyseal Hormone Release in the Human. Am. J. Obstet. Gyn. 101 (1968), 479-489

37. COBO, E., M. DE BERNAL, E. GAITAN: Low Oxytocin Secretion in Diabetes Insipidus Associated with Normal Labour. Am. J. Obstet. Gyn. 114 (1972), 861-866

38. COCH, J.A., J. BROVETTO, C. FIELITZ, R. CALDEYRO-BARCIA: Oxytocin-Equivalent Activity in the Plasma of Women in Labour and during Puerperium. Am. J. Obstet. Gyn. 91 (1965), 10-17

39. COMLINE, R.S., MARIAN SILVER, I. A. SILVER: Effect of Foetal Hypophysectomy on Catecholamine Levels in the Lamb Adrenal during Prolonged Gestation. Nature 225 (1970), 739-740

40. CORRAL, J., J. CALDERON, J.W. GOLDZIEHER: Induction of Ovulation and Term Pregnancy in a hypophysectomized Woman. Obstet. Gyn. 39 (1972), 397-400

41. COWIE, A.T., P.M. Daniel, MARJORIE M.L. PRICHARD, J.S. TINDAL: Hypophysectomy in Pregnant Goats, and Section of the Pituitary Stalk in Goats and Sheep. J. Endocrin. 28 (1963), 93-102

42. CRETIUS, K.: Die Geburt. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe II. Urban & Schwarzenberg: München 1965

43. CROSS, B.A.: Neurohypophyseal Control of Parturition, In: C.W. Lloyd: Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction. Academic Press: New York 1959, 441-455

44. CROXATTO, H.: Oxytocic Substances in Blood Serum. In: R. Caldeyro-Barciy, H. Heller: Oxytocin. Pergamon Press: Oxford 1961

45. CSAPO, A.: The Theoretic, Diagnostic, and Prognostic Value of the Intrauterine Pressure. Bibl. Gyn. Fasc. 42 (1966), 93-124

46. CSAPO, A.: The Four Direct Regulatory Factors of Myometrial Function. In: G.E.W. Wolstenholme, Julie Knight (ed.): Progesterone, its Regulatory Effect on the Myometrium. Churchill: London 1969

47. DALE, H.M.: On Some Physiological Actions of Ergotamine. J. Physiol. 34 (1906), 163

48. DANDY, W.D.: Section of the Hypophyseal Stalk. J. Am. Med. Ass. 114 (1940), 312-314

49. DANIEL, P.M., MARJORIE M.L. PRICHARD: The Human Hypothalamus and Pituitary Stalk after Hypophysectomy or Pituitary Stalk Section. Brain 95 (1972), 813-824

50. DAUME, E., S. NITSCHKE, B.J. HACKELÖER, G. STURM: Progress in the Methods of Monitoring the Stimulated Follicular Development and the Timing of HCG Administration. In: V. International Congress of Endocrinology, Hamburg, 18.-24. July 1976. Abstract 80, p. 32

51. DEY, F.L., C. FISHER, S.W. RANSON: Disturbances in Pregnancy and Labour in Guinea-Pigs with Hypothalamic Lesions. Am J. Obstet. Gyn. 42 (1941), 459-466

52. DU VIGNEAUD, V., C. RESSLER, S. TRIPPETT: The Sequence of Amino-Acids in Oxytocin, with a Proposal for the Structure of Oxytocin. J. Biol. Chem. 205 (1953), 949

53. DU VIGNEAUD, V., C. RESSLER, J.M. SWAN, C.W. ROBERTS, P.G. KATSOYANNIS, S. GORDON: The Synthesis of an Octapeptide Amide with the Hormonal Activity of Oxytocin. J. Am. Chem. Soc. 75 (1954), 4879

54. EMPERAIRE, J.C., V. RIEMENS, J.J. DUBECQ, J. PALMADE, J.-PH. LEURET: Hypophysectomie d'Urgence a Deux Mois de Grossesse après Induction de l'Ovulation. Bordeaux Méd. 5 (1972), 1901-1904

55. FERGUSON, J.K.W.: A Study of the Motility of the Intact Uterus at Term. Surg. Gyn. Obstet. 73 (1941), 359-366

56. FIELITZ, C., R. ROCA, A. MATTEI, S. MELANDER, E. CAROFALO, M.N. GIOIA DE COCH, J.A. COCH: A Sensitive and Specific Bioassay for Oxytocin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133 (1970), 1155-1157

57. FISHER, C.,,H.W. MAGOUN, S.W. RANSON: Dystocia in Diabetes Insipidus. Am. J. Obstet. Gyn. 36 (1938), 1-9

58. FITZPATRICK, R.J., C.F. WALMSLEY: The Release of Oxytocin during Parturition. In: J.H. PINKERTON (ed.): Advances in Oxytocin Research. Pergamon Press: Oxford 1964

59. GEMZELL, C.: Induction of Ovulation in Patients Following Removing of Pituitary Adenoma. Am. J. Obstet. Gyn. 117 (1973), 955-961

60. GEMZELL, C., B. KJESSLER: Treatment of Infertility after Partial Hypophysectomy with Human Pituitary Gonadotropins. Lancet 1964 i, 644

61. GEMZELL, C.: Induction of Ovulation in Infertile Women with Pituitary Tumours. Am. J. Obstet. Gyn. 121 (1975), 311-315

62. GONZALEZ-PANIZZA, V.H., Y. SICA-BLANCO, C. MENDEZ-BAUER: The Fate of Injected Oxytocin in the Pregnant Woman near Term. In: R. Caldeyro-Barcia, H. Heller: Oxytocin. Pergamon Press: Oxford 1961

63. GRABENSBERGER, W., H. FLADERER: Schwangerschaft nach Operation eines Hypophysentumors. Geburtsh. Frauenhlk. 31 (1971), 156-159

64. HALASZ, BÉLA: Hypothalamic Mechanisms Controlling Pituitary Functions. Progr. Brain Res. 38 (1972), 97-122

65. HARRIS, G.W.: Neural Control of the Pituitary Gland. E. Arnold: London 1955

66. HAWKER, G.W., C.F. WALMSLEY, V.S. ROBERTS, J.K. BLACK-SHAW, J.C. DOWNES: Oxytocic Activity of Blood in Parturitient and Lactating Women. J. Clin. Endocrin. Metab. 21 (1961), 985-995

67. HAWKER, R.W., W.G. NORTH, I.C. COLBERT, L.P. LANG: Oxytocin Blood Levels in Two Cases of Diabetes Insipidus. J. Obstet. Gyn. Brit. Comm. 74 (1967), 430-431

68. HAYWARD, J.N.: Neural Control of the Posterior Pituitary. Ann. Rev. Physiol. 37 (1975), 191-210

69. HEARN, J.P.: The Pituitary Gland and Pregnancy in the Marsupial, Macropus Eugenii, Employing Hypophysectomy and Radioimmunoassay for Gonadotrophin. J. Reprod. Fertil. 32 (1973), 328-329

70. HELLER, H.: Occurrence, Storage, and Metabolism of Oxytocin. In: R. Caldeyro-Barcia, H. Heller (ed.): Oxytocin. Pergamon Press: Oxford 1961

71. HENDERSON, W.R.: Sexual Dysfunction in Adenomas of the Pituitary Body. Endocrinology 15 (1931), 111-127

72. HENDRICKS, C.H.: The Neurohypophysis in Pregnancy. Obstet. Gyn. Survey 9 (1954), 323-341

73. HEWITT, A. BOULTON: Initiation of Labour. Brit. Med. J. 3 (1968), 122

74. HICKL, E.J., F.J. BRUNNBERG (ed.): Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie. Upjohn: Heppenheim 1974

75. HILD, W., G. ZETLER: Experimenteller Beweis für die Entstehung der sogenannten Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. Pflügers Arch. ges. Physiol. Mensch. Tiere 257 (1953), 169-201

76. HOFBAUER, J.: Hypophysenextrakt als Wehenmittel. Zbl. Gyn. 35 (1911), 137

77. HYTTEN, F.E., ISABELLA LEITCH: The Physiology of Human Pregnancy. Blackwell: Oxford 1964

78. ILLINGWORTH, D.V., N. ACKLAND, A.M. BURTON, J.R.G. CHALLIS, R.B. HEAP, J.S. PERRY: Studies on the Endocrinology of Parturition in the Guinea-Pig.
J. Reprod. Fertil. 33 (1973), 361

79. JÄRVINEN, P.A.: The Hormonal Basis of the Initiation of Labour. Bibl. Gyn. 42 (1966), 46-55

80. JØRGENSEN, P.I., V. SELE, O. BUUS, M. DANKJAER: Detailed Hormonal Studies during and after Pregnancy in a Previously Hypophysectomized Patient.
Acta Endocrin. 73 (1973), 117-132

81. JUNG, H.: Ursachen des Geburtseintritts. In: O. Käser; V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander (ed.): Gynäkologie und Geburtshilfe II. Thieme: Stuttgart 1967, 516-521

82. KAISER, R., E. DAUME, N. LANG: Ovulationsauslösung mit Clomiphen und Gonadotropinen.
Münch. Med. Wschr. 110 (1968), 2741

83. KAJTAR, T., G.H. TOMKIN: Emergency Hypophysectomy in Pregnancy after Induction of Ovulation.
Brit. Med. J. IV (1971), 88-90

84. KAPLAN, N.M.: Successful Pregnancy Following Hypophysectomy during the Twelfth Week of Gestation.
J. Clin. Endocrin. Metab. 21 (1961), 1139-1145

85. KARIM, S.S.M.: Physiological Rôle of Prostaglandins in the Control of Parturition and Menstruation.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 16 (1972), 105-119

86. KARIM, S.M.M., K. HILLIER: Pharmacology and Therapeutic Applications of Prostaglandins in the Human Reproductive System. In: M.F. Cuthbert (ed.): The Prostaglandins. Heinemann: London 1973

87. KLIMEK, R.: Pregnancy and Delivery in the Light of Studies on the Oxytocin-Oxytocinase System. In: Oxytocin and his Analogues, Symposion zur 600-Jahr-Feier der Universität Krakau 1964

88. KLOTZ, H.P., A. RICHARD: Deux Grossesses Normales après Hypophysectomie pour Adénome Eosinophile de l' Hypophyse. Can. Coll. Med. 7 (1966),451

89. KNÖRR, K.: Erfolgreiche Sterilitätsbehandlung mit Humangonadotropinen nach Hypophysektomie. Med. Welt 18,2 (1967), 3128-3132

90. KRAELING, R.R., B.J. DAVIS: Termination of Pregnancy by Hypophysectomy in the Pig. J. Reprod. Fertil. 36 (1974), 215-217

91. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer: Berlin 1971

92. LEYENDECKER, G., W. NOCKE, M. SCHMIDT-GOLLWITZER, W. ENTZIAN, E. DEL POZO: Klinik der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe. Gynäkologe 10 (1977), 93-108

93. LIGGINS, G.C., P.C. KENNEDY, L.W. HOLM: Failure of Initiation of Parturition after Electrocoagulation of the Pituitary in the Fetal Lamb. Am. J. Obstet. Gyn. 98 (1967), 1080-1086

94. LIGGINS, G.C.: Premature Parturition after Infusion of Corticotrophin or Cortisol into Foetal Lambs. J. Endocrin. 42 (1968), 323-329

95. LINQUETTE, M., P. FOSSATI, J. DUPONT-LECOMPTE, J.P. GASNAULT, R. MONTOIS: Adénomes Hypophysiques et Gravido-Puerpéralité. Rev. Franç. Endocrin. Clin. Nutr. Metab. 11 (1970), 223-232

96. LITTLE, B, B.W. SMITH, A.G. JESSIMAN, H.A. SELENKOW, W. VAN'T HOFF, J.M. EGLIN, F.D. MOORE: Hypophysectomy during Pregnancy in a Patient with Cancer of the Breast. J. Endocrin. Metab. 18. (1958), 425-443

97. LUFT, H.: Zusammenhänge zwischen Hypophysentumor und Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 44 (1968), 1501-1505

98. MARANON, G.: Diabetes Insipidus and Uterine Atony. Brit. Med. J. ii (1947), 769

99. MARTIN, F.I.R., P. TAFT: Hypophysectomy for Diabetic Retinopathy during Pregnancy. Diabetes 21 (1971), 972-975

100. MARTIUS, G.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Thieme: Stuttgart 1974

101. McKENZIE, C.H., F.M. SWAIN: Diabetes Insipidus and Pregnancy. Minnesota Med. 38 (1955), 809-813

102. MECKIES, J., I. LEO-ROSSBERG, R. FELSHART, L. MOLTZ, J. HAMMERSTEIN: Behandlung steriler Frauen mit Epimestrol. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1711-1715

103. MENDE, W.: Neurologische und psychiatrische Erkrankungen als Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch. In: H. Lau: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch. 148. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie. Demeter: Gräfelfing 1976

104. MURIE, N., J. FAIVRE, F. MENAULT, J.M. KETELSLEGERS, P. FRANCHIMONT: Devenir Endocrinien des Adultes Hypophysectomisés a l'Exclusion du Diabète Insipide. Ann. Endocrin. 34 (1973), 133-144

105. NAKANO, J.: General Pharmacology of Prostaglandins. In: M.F. Cuthbert (ed.): The Prostaglandins. Heinemann: London 1973

106. NIBBELINK, D.W.: Paraventricular Nuclei, Neurohypophysis, and Parturition. Am. J. Physiol. 200 (1961), 1229-1232

107. PECKER, J., A. JAVALET, J. SIMON, N. MURIE, G. GUY, J.M. SCARABIN: Indication des Différentes Méthodes d' Exérèse de l'Hypophyse Normale et Pathologique. Ann. Endocrin. 34 (1973), 181-189

108. PLOTZ, E.J., R. FRIEDLANDER: Erkrankungen der Hypophyse. In: O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander (ed.): Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme: Stuttgart 1967

109. RJOSK, H.K., K. VON WERDER, R. FAHLBUSCH: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe. Geburtsh. Frauenheilk. 36 (1976), 575-587

110. ROBERTS, J.S., L. SHARE: Oxytocin in Plasma of Pregnant, Lactating, and Cycling Ewes during Vaginal Stimulation. Endocrinology 83 (1968), 272-273

111. ROBERTS, J.S., L. SHARE: Effects of Progesterone and Estrogen on Blood Levels of Oxytocin during Vaginal Distension. Endocrinology 84 (1969), 1076-1081

112. ROBERTSON, P.A., R.W. HAWKER: A Second Oxytocin in the Hypothalamus. Nature 180 (1957), 343-344

113. ROBSON, J.M.: Hormones and Pregnancy. Brit. Med. J. 1 (1936), 1033-1038

114. ROVINSKY, J.J., A.F. GUTTMACHER: Medical, Surgical, and Gynecological Complications of Pregnancy. Williams and Wilkins: Baltimore 1965

115. RYDEN, G., I. SJÖHOLM: Half-Life of Oxytocin in Blood of Pregnant and Non-Pregnant Women. Acta Endocrin. 61 (1969), 425-431

116. SAAMELI, K.: Pharmakologische Beeinflussung der Uterusaktivität. In: O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander (ed.): Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme: Stuttgart 1967

117. SALZMAN, K.D.: An Untapped Source of Oxytocin. J. Roy. Coll. Gen. Pract. 21 (1971), 282-288

118. SANOBERG, F.: The Effect of Oxytocin on the Motility of Different Parts of the Pregnant and Non-Pregnant Uterus in Vitro as Compared with Other Oxytocic Drugs. In: R. Caldeyro-Barcia, H. Heller (ed.): Oxytocin. Pergamon Press: Oxford 1961

119. SCHATTENFROH, C.: Endokrine Organe. In: Hellner, Nissen, Voßschulte (ed.): Lehrbuch der Chirurgie. Thieme: Stuttgart 1970

120. SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie. Thieme: Stuttgart 1968

121. SEMM, K.: Fermente, Hormone, Vitamine in der Geburtshilfe. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe IV. Urban und Schwarzenberg: München 1965

122. SHABANAH, E.H., A. TOTH, D. CARASSAVAS, G.B. MAUGHAN: Interrelationship of Progesterone and Certain Catecholamines in the Control of Myometrial Function. J. Am. Obstet. Gyn. 100 (1968), 974-980

123. SHABANAH, E.H., A. TOTH, Y. OMAY, G.B. MAUGHAN: Interrelationship of Estrogen, Progesterone, and the Pituitary Trophic Hormones in the Control of the Myometrial Function. Am. J. Obstet. Gyn. 100 (1968), 981-986

124. SMITH, M.W., M. GINSBURG: Fate of Synthetic Oxytocin in the Rat. Brit. J. Pharmacol. 16. (1961), 244-252

125. SMITH, P.E.: Non-Essentiality of Hypophysis for Maintenance of Pregnancy in Rhesus Monkeys. Anatom. Rec. 94 (1946), 497

126. SMITH, P.E.: Continuation of Pregnancy in Rhesus Monkeys following Hypophysectomy. Endocrinology 55 (1954), 655-666

127. SPALTER, H.F.: The Problem of Diabetic Retinopathy. Sight-Sav. Rev. 40 (1970), 3-6

128. SPIES, H.G., J. HILLIARD, C.H. SAWYER: Maintenance of Corpora Lutea and Pregnancy in Hypophysectomized Rabbits. Endocrinology 83 (1968), 354-367

129. STONE, S.M.: Hypophysectomy for Diabetic Retinipathy. Am. J. Nurs. 73 (1973), 632-637

130. STUDER, H., U. LEHMANN: Les Problèmes Endocrinologiques de l'Hypophysectomie. Conf. Neurol. 23 (1963), 275-284

131. STUTINSKY, F.: Neurosekretion. Springer: Berlin 1967

132. SWYER, G.I.M., VALERIE LITTLE, B.J. HARRIES: Visual Disturbance in Pregnancy after Induction of Ovulation. Brit. Med. J. 4 (1971), 90-91

133. TAN, M.H.: Changing Factors in the Etiology of Diabetes Insipidus. Nova Scotia Med. Bull. 50 (1971), 153-160

134. TAUSK, M.: Pharmakologie der Hormone. Thieme: Stuttgart 1973

135. TEUSCHER, A., S. FANKHAUSER, J. GIRARD, F. WYSS: The Significance of Endocrine Activity in Hypophysectomized Diabetics. Helv. Med. Acta 33 (1966), 29-35

136. THOBURN, G.D., DIANNE H. NICOL, J.M. BASSETT, D.A. SHUTT, R.I. COX: Parturition in the Goat and Sheep: Changes in Corticosteroids, Progesterone, Oestrogens, and Prostaglandin F. J. Reprod. Fertil. Suppl. 16 (1972), 61-84

137. THORNER, M.O., G.M. BESSER, ANN JONES, JANET DACIE, A.E. JONES: Bromocriptine Treatment of Female Infertility: Report of 13 Pregnancies. Brit. Med. J. IV (1975), 694-697

138. TUPPY, H.: The Amino-Acid-Sequence in Oxytocin. Biochem. Biophys. Acta 11 (1953), 449

139. UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. De Gruyter: Berlin 1972

140. VAN DYKE, H.B., K. ADAMSONS jr., S.L. ENGEL: Aspects of Biochemistry and Physiology of the neurohypophyseal Hormones. Rec. Progr. Horm. Res. 11 (1955), 1

141. VARGA, L., R. WENNER: Schwangerschaftsbedingte Progredienz eines Hypophysentumors. Geburtsh. Frauenheilk. 33 (1973), 288

142. VARGA, L., R. WENNER, E. DEL POZO: Treatment of Galaktorrhoea-Amenorrhoea Syndrome with Br-Ergocryptine: Restoration of Ovulatory Function and Fertility. Am. J. Obstet. Gyn. 117 (1973), 75-79

143. ZARATE, A., E.S. CANALES, J. SORIA: Regulacion Hipotalamo-Hipofisario durante el Embarazo. Gac. Med. Mex. 106 (1973), 445-447

Herrn Professor Daume danke ich für die Überlassung des Themas, seine Diskussionsbereitschaft und seine Korrekturvorschläge.

Lebenslauf

Am 18. Oktober 1950 wurde ich in Osnabrück als erstes von zwei Kindern des Arztes Dr. med. Gangolf Seitz und seiner Frau Else geb. Schaefer geboren. Ich besuchte in Osnabrück die Martin-Luther-Schule und anschließend den altsprachlichen Zweig des Ratsgymnasiums, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte. Das Wintersemester 1969/70 verbrachte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. Im Sommersemester 1970 begann ich mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Ich habe in Marburg meine gesamte Studienzeit verbracht und dort im Dezember 1976 das medizinische Staatsexamen bestanden. Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent am Tropenkrankenhaus Hamburg sowie an der Chirurgischen und der Frauenklinik in Marburg. Seit März 1977 bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Frankenberg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herrn Professoren und Dozenten

Amon, Arndt, Aurich, Baltzer, Bauer, Bommer, Braasch, Buchholz, Castenholz, Daume, Dehnicke, Deppe, Dietrich, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Drews, Eißner, Eschenbach, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Glanz, Golenhofen, Graul, Gude, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Heß, Hilgermann, Hort, Huch, Jacob, Joseph, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein, Kleinsasser, Koecke, Köhler, Koransky, Lange, Lehmann, Linneweh, Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Neurath, Nultsch, Oepen, Petry, Poetschke, Portig, Pots, Priebe, Richter, Rodeck, Rohen, Rupec, Schiff, Schleyer, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert, Solcher, Straub, Troidl, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Welge-Lüßen, Willenbockel.